

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 107

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 22 Juin 1925

PAR

M. THERME JEAN

Pharmacien

*Ancien Préparateur du Laboratoire de Pharmacologie
et de Pharmacie Galénique*

Ancien Moniteur des Travaux pratiques de Pharmacie Chimique

Né au Puy, (Haute-Loire), le 5 Juin 1900.



LE PUY

IMPRIMERIE DE L' « AVENIR DE LA HAUTE-LOIRE »

1925

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 107

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le 22 Juin 1925

PAR

M. THERME JEAN

Pharmacien

*Ancien Préparateur du Laboratoire de Pharmacologie
et de Pharmacie Galénique*

Ancien Moniteur des Travaux pratiques de Pharmacie Chimique

Né au Puy, (Haute-Loire), le 5 Juin 1900.



LE PUY

IMPRIMERIE DE L' « AVENIR DE LA HAUTE-LOIRE »

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire..... M. H. HUGOUNENQ.
Doyen..... M. J. LEPINE
Assesseur..... M. ROQUE,

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales..	{ MM. BARD
Cliniques chirurgicales	{ ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	{ TIXIER
Clinique ophtalmologique.....	{ BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques...	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVÉ-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL
Anatomie.....	BRETIN
Histologie.....	GUIART
Physiologie.....	LATARJET
Pathologie interne.....	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON
Anatomie pathologique.....	COLLET
Chirurgie opératoire	X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène.....	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....	Étienne MARTIN
Pharmacologie	COURMONT P.)
	PIC
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale.....	BARRAL
— — Urologie.....	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Orthopédie.....	MM. LAROYENNE
Puériculture et hygiène de la première enfance...	CHATIN
Stomatologie.....	TELLIER

AGREGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	CORDIER (V.)	MAZEL
THÉVENOT Léon	DURQUX	ROUBIER	SANTY
GARIN	TRILLAT	FAVRE	DUNET
SAVY	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)
FROMENT	FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER Joseph h)
THÉVENOT (Lucien)	ROCHAIX	LEULIER	NOEL
PIÉRY			CORDIER (Pierre)

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. HUGOUNENQ, Président ; MOREL, Assesseur ;
MM. BARRAL, Professeur ; FLORENCE, Agrégé

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

RECHERCHES

SUR L'AZOTE RESIDUEL DU SERUM
ET DE L'URINE

Chez des sujets à constante uréo-sécrétoire

D'AMBARD NORMALE ET ANORMALE

A MON FRÈRE JOSEPH

mort pour la France

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

EN TÉMOIGNAGE

de ma reconnaissance et de mon amour

A MON GRAND FRÈRE MAURICE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUGOUNENQ

Commandeur de la Légion d'honneur

Doyen honoraire

Professeur de Chimie biologique et médicale

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Chevalier de la Légion d'honneur

Professeur de Chimie Organique et de Toxicologie

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BARRAL

Chevalier de la Légion d'honneur

Professeur de Chimie analytique

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FLORENCE

A MONSIEUR LE DOCTEUR DESPEIGNES

Ancien chef des travaux du laboratoire de Parasitologie

Directeur du laboratoire d'Hygiène de la ville de Chambéry

MEIS ET AMICIS,

AVANT PROPOS

C'est pour nous un véritable plaisir et un devoir, de remercier tous ceux qui nous ont aidé dans cette étude, de leurs encouragements et de leur travail.

Nos remerciements, iront en premier lieu à Monsieur le professeur Hugounenq, qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse; puis à Messieurs les professeurs Morel et Florence, qui nous ont guidé de leur haute expérience, et de leur bienveillante attention, à travers les différentes étapes de cette étude.

Nous adressons à Monsieur le Docteur Despeignes, ancien chef des travaux du Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Lyon, et actuellement Directeur du Laboratoire d'Hygiène de la ville de Chambéry, nos plus respectueux remerciements pour l'amabilité sans égale avec laquelle il nous a ouvert son Laboratoire, et mis tout son savoir et son zèle à notre disposition; nous sommes heureux de lui en témoigner notre profonde gratitude.

C'est en effet, grâce à son amabilité que, alors incorporé pour la durée du service comme pharmacien aide-major à l'hôpital militaire de cette ville, nous avons pu étudier cette question qui

nous sert ici de sujet de thèse : c'est dans un Laboratoire tout moderne, qui a dû le jour à son initiative et à son travail, que nous avons poursuivi cette modeste contribution à la question de l'azote résiduel, nous ne dirons jamais assez toute la reconnaissance que nous lui en devons.

Que tous ceux encore qui, volontairement et aimablement, se sont offerts à nous pour mettre au point expérimentalement cette étude, veuillent bien trouver ici l'assurance de notre sincère gratitude,



INTRODUCTION

La détermination de la constante uréo-sécrétoire pour juger de la qualité du parenchyme rénal, est une épreuve qui à l'heure actuelle n'a plus besoin de discussion pour en montrer l'importance.

Depuis les lumineuses études faites par Ambard, alors chef du Laboratoire de Chimie à la clinique des maladies des voies urinaires de l'hôpital Necker, portant principalement sur la détermination de cette constante à laquelle il a donné son nom, le clinicien se rend compte qu'il est de toute importance pour lui de connaître le degré de concentration de l'urée dans le sang, et la façon dont le filtre rénal en débarrasse l'organisme.

L'urée, terme final de la destruction des albuminoïdes, traverse le rein au fur et à mesure de sa formation. Si le rein ne fonctionne plus, il y a rétention, accumulation d'urée dans le sang ; c'est l'urémie avec toutes ses conséquences fâcheuses.

Pendant ces dernières années, se basant sur la toxicité des corps azotés autres que l'urée, on a émis l'hypothèse que l'urémie pourrait n'être pas toujours due essentiellement à l'accumulation d'urée dans le sang, mais qu'à côté de ce facteur pourraient prendre place les corps incomplètement oxydés, ammoniacque, acide urique, créatinine.

amines plus ou moins complexes dont on évalue la quantité en bloc par la détermination de l'azote résiduel (azote non protéique total diminué de l'azote uréique). Le problème est nettement posé par les phrases suivantes du « Précis de Chimie physiologique et pathologique » du Professeur Hugounenq, 4^e Edition 1921, page 373 :

« Pour certains auteurs, la gravité de l'évolution de ces divers cas est mesurée par l'azote résiduel ; pour d'autres, l'azote résiduel ne subirait dans les cas graves qu'une augmentation minime disproportionnée, comme l'avaient constaté Widal et Ronchèse, avec la forte élévation du taux de l'urée.

« Il faudrait pouvoir distinguer parmi les éléments dont l'ensemble constitue N résiduel. Or, sur ce point nous sommes beaucoup moins renseignés. »

Dès lors, on pourrait envisager à côté d'un rapport d'urée à urée dans le serum et dans l'urine, un rapport d'azote résiduel à azote résiduel dans le serum et dans l'urine. C'est cette idée qui nous a guidé dans nos recherches. Nous trouvant en présence de constantes d'Ambard normales puis anormales, nous nous sommes demandé comment variait dans ces cas l'azote total non protéique du serum ; et ayant remarqué expérimentalement que, dans certains cas, il n'existait pas de parallélisme entre le taux d'azote uréique et le taux d'azote total non protéique, ce dernier diminuant plutôt pour une élévation anormale du premier, nous avons

essayé de comparer à l'azote total non protéique du sérum, l'azote total non protéique de l'urine.

Cette étude, nous l'avons divisée en trois parties : Dans la première, nous ferons l'historique très sommaire de la constante d'Ambard, en montrant son importance en clinique et sa valeur. Nous ne ferons que reproduire d'ailleurs les conclusions exprimées par Ambard lui-même dans son livre intitulé « Physiologie normale et pathologique des reins. »

Dans la seconde, nous indiquerons les méthodes qui nous ont permis en même temps que cette constante, de déterminer l'azote résiduel du sérum et de l'urine.

Dans la troisième, nous rendrons compte en détail des résultats obtenus.



PREMIÈRE PARTIE

LA CONSTANCE D'AMBARD sa découverte - ses lois - sa formule

Ce fut Ambard le premier qui, se basant sur les études faites par ses prédécesseurs : Grehant, comparant la teneur du sang en urée avec la teneur de cent centimètres cubes de l'urine en urée, Vidal et Javal qui eux, comparèrent la teneur du sang en urée, non pas avec le débit uréique, mais avec la teneur du sang en azote, ce fut Ambard, disons-nous, qui le premier eut l'idée de comparer entre elles les concentrations dans le sang et dans l'urine.

Se trouvant en présence d'une étude à notion bien délimitée, il en détermina les conditions d'expérience et le rôle des divers facteurs envisagés. La valeur de ces derniers n'était pas constante puisqu'ils variaient suivant le moment où l'on faisait l'expérience, il tourna donc la difficulté en s'aidant de la notion de débit qu'il définit ainsi : le produit de la Concentration C de l'urine en urée multiplié par le volume V de l'urine rapporté aux 24 heures.

Grâce à des expériences maintes fois répétées en collaboration avec Moreno, il réussit à déterminer les relations existant entre le débit uréique, la con-

centration uréique de l'urine et le taux de l'urée dans le sang. L'interprétation des expériences, leur permet de formuler les lois suivantes :

1^o Loi — Lorsque le rein débite l'urée à une concentration constante, le débit varie proportionnellement au carré de la concentration de l'urée dans le sang.

$$\frac{D}{D'} = \frac{U^2}{U'^2}$$

2^o Loi — Lorsque avec une concentration d'urée constante dans le sang, le sujet débite l'urée à des concentrations variables, le débit de l'urée est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.

$$\frac{D}{D'} = \frac{\sqrt{C'}}{\sqrt{C}}$$

La concentration étalon de l'urée dans l'urine étant 25 % on a la formule

$$D \text{ 25} = \frac{D \times \sqrt{C}}{\sqrt{25}}$$

3^o Loi — Elle n'est que la réunion des deux autres et s'énonce : Lorsque la concentration de l'urée dans le sang est variable, et que la concentration de l'urée dans l'urine est également variable, le débit uréique D varie en proportion directe du

carré de la concentration de l'urée dans le sang, et en proportion inverse de la racine carrée de la concentration C de l'urée dans l'urine.

$$K = \frac{U_r}{\sqrt{D} \times \frac{\sqrt{C}}{5}}$$

ou constante uréo-secrétoire dont la valeur pour des sujets normaux est de 0.070.

La correction du poids de l'individu apportée à cette formule n'a guère sa raison d'être, sauf pour des poids faibles. On a remarqué en effet qu'il n'existait pas un rapport fixe entre le poids du rein et celui du corps.

Valeur de la constante **Son interprétation clinique.**

Mais quelle est donc la valeur de cette constante, ne subit-elle aucune modification sous l'action des agents extérieurs, en un mot est-elle bien l'interprétation exacte de l'état de l'élimination rénale ?

Si la constante est exécutée suivant le processus méticuleux indiqué par celui dont elle porte le nom, si l'on respecte les conditions de temps nettement prescrites, que l'on veille à l'heure du prélèvement, au volume prélevé, on peut dire qu'elle est bien l'interprétation exacte de l'état de l'élimination rénale.

Se livrant à des expériences très précises sur un

chien qu'ils réchauffaient et refroidissaient tour à tour, Ambard et Hallion ont réussi à obtenir pour des températures variant de 37 à 27°, une constante oscillant de 0.136 à 0.223, avec un débit uréique passant de 17 gr. 6. température maxima à 5 gr. 58 température minima ; soit une variation de 12 0/0 par degré centigrade. L'action de la température ne peut donc être mise en doute.

André Veill, s'adressa à son tour à des sujets qui venaient de subir la néphrectomie, et en recherchant la constante avant et après l'opération, il arriva à prouver qu'elle variait en fonction de la quantité du parenchyme rénal.

Mais la constante d'Ambard peut-elle nous être d'un précieux secours quand il s'agit d'un diagnostic de néphrite ? Lorsque la quantité d'urée dans le sang est supérieure à 1 gramme, la technique de Vidal basée sur le dosage de l'urée peut suffire à la rigueur, mais on doit lui préférer celle d'Ambard lorsqu'il s'agit d'azotémie inférieure à 1 gramme. Ici, laissons la parole à Ambard lui-même :

« Il faut considérer qu'entre une azotémie normale et une azotémie de 1 gramme, nous aurons
« des pertes de l'activité rénale qui vont de 0 à 90 0/0
« En fait, c'est toute l'évolution de l'azotémie que
« nous allons avoir à juger, par ce taux d'azotémie
« croissant jusqu'à concurrence de 1 gramme. Les
« étapes que le malade parcourt dans cette grande
« évolution, il faut les connaître au moins approximativement, il faut pour le moins pouvoir
« dire : Tel sujet est complètement sain, tel autre

« a perdu 20 0/0 de son activité rénale, etc. Ces « étapes, le seul dosage de l'urée dans le sang, permet-il de les connaître? Je ne le pense pas »

Et grâce à des expériences maintes fois répétées, il est arrivé à montrer que la recherche de la constante d'Ambard s'impose, car elle seule permet d'identifier des altérations fonctionnelles du rein déjà très importantes.

Mais, il ne s'agit que de rapport d'urée à urée, ou plutôt ce qui est plus juste, de concentration d'urée à concentration d'urée ; et d'après les analyses de sang aussi bien que celles d'urine, nous voyons que dans ces liquides organiques, il existe d'autres corps communs, ce dont on peut facilement se rendre compte par le tableau suivant, nous en tenant ici aux corps azotés seulement.

SERUM	URINE
Urée	Urée
Ammoniaque	Ammoniaque
Acide carbamique	Amino-acides
Amino-acides	Acide urique et base xanthiques
Acide urique	Créatine
Créatine	Créatinine
Créatinine	Acide hippurique, leucomaines
Acide hippurique, leucomaines	Pigments azotés
Pigments azotés	

Quel rapport existe-t-il entre ces éléments d'un côté pour le sang, de l'autre côté pour l'urine, c'est ce que nous nous sommes efforcé de rechercher, recherches d'ailleurs purement expérimentales et

qui ne reposent sur aucune considération à priori. Ambard, avait en effet déterminé par des expériences multiples aussi bien que variées, les lois physiologiques qui gouvernent l'excrétion uréique, et il n'est pas question ici de généraliser ces principes à l'excrétion azotée. Notre but est bien plus modeste : à l'azote total non protéique ou N résiduel du sérum nous ne ferons qu'opposer simplement l'azote total non protéique ou N résiduel de l'urine.

Voici d'ailleurs comment s'exprime Monsieur le Professeur Hugouenq au sujet de l'importance de la détermination de cet azote résiduel :

« Indépendamment de l'urée, le sang contient des
« matières azotées et l'azote de ces matières porte le
« nom d'azote résiduel. Il correspond à l'ammonia-
« que, à la créatinine, à une petite quantité d'acide
« urique, à de faibles traces d'acides aminés etc...
« C'est l'ammoniaque qui domine (0,02 à 0,03 ‰ de
« sérum). Dans certains états pathologiques, le taux
« de l'ammonie peut s'élever jusqu'à 0,3 ‰.

« Le rapport de N uréique à N total subit d'amples
« variations (0,50 à 0,95). Certains auteurs ont attri-
« bué à ces variations une grande importance clini-
« que au point de vue de l'azotémie, attribuant la
« gravité des symptômes au taux de N résiduel.
« L'école de Widal au contraire tient les variations
« de N résiduel pour disproportionnées avec l'aug-
« mentation de l'urée. C'est le taux de l'urée qui
« suivant son degré d'élévation dans le sang, reste
« le guide le plus fidèle pour renseigner sur le
« proche avenir des brightiques (Laudat).

DEUXIÈME PARTIE

EXPOSÉ GÉNÉRAL DES TECHNIQUES

Explications sur le choix des réactifs désalbuminants.

Pour déterminer l'azote total non protéique, la première opération est de désalbuminer le sérum et s'il y a lieu l'urine.

Le nombre des Agents susceptibles de précipiter les matières protéiques est assez grand. On a proposé l'alcool absolu seul ou additionné de chlorure de zinc (Folin) ; l'acide trichloracétique (Moog), les acides picrique, sulfosalicylique, tungstique, métaphosphorique, le réactif de Tanret ou iodo-mercure de potasse en milieu acétique, enfin l'hydrate de fer colloïdal, ce dernier proposé par le Docteur Wunschendorff dans sa thèse, et dont nous n'avons eu connaissance que lorsque le travail était trop avancé pour tenir compte de ses conclusions sur ce sujet.

Michaelis et Rona ont également décrit des procédés de désalbumination qui reposent sur le pouvoir précipitant du Kaolin et du fer colloïdal dialysé vis-à-vis des substances albuminoïdes. On obtient par ces procédés une désalbumination complète, le liquide obtenu par filtration ne donnant même pas au réactif de biuret.

Ces auteurs ont également décrit un procédé de désalbumination par le mastic, mais très peu usité.

Personnellement, nous avons fait usage comme précipitant des albumines, tout d'abord pour le dosage de l'urée d'alcool absolu, et pour le dosage de l'azote total non protéique du réactif de Tanret modifié et de formule :

Bichlorure de mercure.....	1 gr. 35
Iodure de potassium.....	3 gr. 60
Acide acétique.....	5 gr.
Eau q.s.p.....	100 gr.

Tenant à nous rendre compte des résultats obtenus avec ces deux précipitants comparativement aux autres, parce que l'alcool est considéré comme un des précipitants les plus parfaits des albuminoïdes, ainsi que le réactif de Tanret. En effet, on prend très souvent comme critérium de la précipitation intégrale de ces substances, l'absence de réaction au réactif de Tanret.

Sur la remarque de nos Maîtres, nous avons fait de nouvelles expériences en employant comme désalbuminant l'acide trichloracétique proposé par Moog et étudié comparativement avec l'acide métaphosphorique par divers chimistes tels que Cristol, Grigaut, Chassaigne, Scheele, Folin et Denis, Wunschendorff.

L'exposé de nos techniques va donc être divisé en deux ; 1^{re} Exposé de la technique en utilisant le réactif de Tanret ;

2^e Exposé de la technique en utilisant l'acide trichloracétique.

I. Techniques suivies lorsque le désalbuminant est le réactif de Tanret.

A) DÉTERMINATION SUR L'URINE

1^e *Prise d'essai*. — L'urine recueillie soit directement, soit par sondage est celle s'étant écoulée pendant une heure après vidage complet de la vessie au moment de la ponction et une heure après.

2^e *Dosage de l'urée*. — Méthode utilisant l'action du réactif de Millon et l'appareil Shrotter décrite dans la 1^{re} édition du précis de Chimie biologique de Monsieur le Professeur Hugonnenq.

3^e *Dosage de l'azote total*. — Désalbumination par le réactif de Tanret ; minéralisation, en présence d'acide sulfurique et de sulfate de cuivre ; distillation dans l'appareil d'Aubin et dosage iodométrique de l'excès d'acide sulfurique : 1^{re} SÉRIE DE RÉSULTATS.

Objection. — A la suite d'une objection de nos Maîtres, portant sur l'influence du reliquat mercuriel dans la distillation de l'ammoniaque, nous nous sommes livré à l'expérience suivante :

Après avoir soigneusement fait une solution de sulfate d'ammoniaque dont nous avons déterminé le titre en ammoniaque par formol titration (procédé Ronchèse), nous avons fait de cette solution une dilution correspondant à 1 % d'Azote (1cc³ de cette solution égalant 0,01 d'Az), et c'est sur 30 cc³, que nous avons opéré.

Afin de ne point revenir dans la troisième partie sur cette objection, nous allons donner ici les résultats obtenus.

1^{re} Opération. — Distillation de 30 cc³ dans l'appareil à double boule, titrage par le rouge de méthyl de l'excès d'acide. Résultat obtenu : 0,299

2^e Opération. — Distillation de 30 cc³ additionnés de 10 cc³ réactif de Tanret ; distillation et titrage dans les mêmes conditions que plus haut ; résultat obtenu : 0,287

Ce serait donc pour 0 gr 30 d'azote une différence de 0,012 dont il faudrait tenir compte dans un dosage d'azote total non protéique, quand le désaluminant est le réactif de Tanret ; cette différence proviendrait d'une fixation d'ammoniaque par le mercure. Le résultat pour être dans le vrai devrait donc être additionné de 0,012 pour 0,30 Az ou en chiffre rond de 4 0/0.

B) DÉTERMINATION SUR LE SERUM

1^e Prise de sang. — Elle a été faite dans toutes les expériences par ponction veineuse au pli du coude. La quantité était suffisante pour nous permettre d'avoir après centrifugation 20 cc³ de sérum.

2^e Dosage de l'urée. — La méthode utilisée ici, est celle décrite dans le précis de Chimie biologique de Monsieur le Professeur Hugounenq, méthode décrite d'ailleurs en collaboration avec notre Maître Monsieur le Professeur Morel, et qui consiste dans une désalbumination à l'alcool absolu et dosage à l'état de dioxanthylurée.

3^e *Dosage de N total non protéique.* — Désalbumination par le réactif de Tanret ; filtration. Minéralisation du filtrat au moyen de l'acide sulfurique en présence d'un catalyseur de choix, ici le sulfate de cuivre. Distillation de l'ammoniaque dans un tube de verre ordinaire plusieurs fois contourné. Dosage iodométrique de l'excès d'acide sulfurique.

1^{re} SÉRIE DE RÉSULTATS

II. Techniques suivies lorsque le désalbuminant est l'acide trichloracétique.

A) DÉTERMINATION SUR L'URINE

Prise d'essai. — Comme plus haut.

Dosage de l'urée. — Désalbumination par l'acide trichloracétique, alcalinisation du filtrat par la soude en présence de phenolphthaleine, dosage de l'urée dans un uréomètre gradué au 1/20 de cmc (Ambard) au moyen d'une solution d'hypobromite de formule :

Brome	5 cmc
Lessive de soude d' 1,33 =	50 gr.
Eau distillée	100 cmc

dont on a soigneusement vérifié le titre par une solution d'urée à 1 o/o, et lecture du volume gazeux sur la cuve à eau.

Dosage d'azote total non protéique. — Désalbumination par l'acide trichloracétique, minéralisation par le même mélange que plus haut, distillation.

a) dans un appareil à double boule en verre ordinaire et dosage iodométrique avec des liqueurs N/50 : 2^e SÉRIE DE RÉSULTATS.

b) dans un appareil à double boule en verre d'Iena rigoureusement neutre, et dosage alcalimétrique au rouge de méthyl avec des liqueurs N/20 : 3^e SÉRIE DE RÉSULTATS.

B) DÉTERMINATION SUR LE SÉRUM

Prise d'essai. — Comme plus haut.

Dosage de l'urée. — Désalbumination par l'acide trichloracétique, titrage à l'hypobromite après neutralisation du filtrat, (uréomètre au 1/20 de degré) vérification du titre, et lecture du volume gazeux sur la cuve à eau.

Dosage azote résiduel. — Désalbumination par l'acide trichloracétique, minéralisation et distillation.

a) dans un appareil à double boule en verre ordinaire et dosage iodométrique avec des liqueurs N/50 : 2^e SÉRIE DE RÉSULTATS

b) dans un appareil à double boule en verre d'Iena rigoureusement neutre et dosage alcalimétrique au rouge de méthyl avec des liqueurs N/20 : 3^e SÉRIE DE RÉSULTATS.

DÉTERMINATION DE LA CONSTANTE D'AMBARD

Elle a comme expression :

$$K = \frac{\text{Urée du sérum}}{\sqrt{\frac{\text{Débit uréique} \times \sqrt{\text{Concentration urée dans urine}}}{\text{de l'urine}}}} \quad 5$$

TROISIÈME PARTIE

EXPOSÉ DES RÉSULTATS OBTENUS

Comme nous l'indique ce qui précède, nous avons groupé ces résultats en trois séries :

1^e) Résultats obtenus avec emploi de l'acool comme désalbuminant pour l'urée du sérum, et du réactif de Tanret pour N du sérum.

2^e) Résultats obtenus avec emploi de l'acide trichloracétique comme désalbuminant pour l'urée et N du sérum, mais avec distillation de N total dans un appareil en verre ordinaire, et dosage iodométrique par des liqueurs N/50.

3^e) Résultats obtenus avec emploi du même désalbuminant, mais avec distillation de NH_3 dans un appareil en verre d'Iena et dosage alcalimétrique avec des liqueurs N/20 en présence du rouge de méthyl.

Nous ferons figurer dans chacune des expériences qui suivront : le volume de l'urine en 1 heure, le débit urinaire, l'urée par litre d'urine, l'azote uréique de l'urine, le débit uréique de l'urine, l'urée du sérum, l'azote uréique du sérum, l'azote non protéique de l'urine, le débit azoté, l'azote total non protéique du sérum, l'azote résiduel de l'urine, l'azote résiduel du sérum et enfin la constante même uréo-sécrétoire d'Ambard sur la valeur normale ou anormale de laquelle nous avons établi nos calculs.

1^{re} SERIE

Sujets à constante d'Ambard normale

1^{re} ET 2^{eme} OBSERVATION

Volume d'urine en 1 heure.....	0.055	0.060
Débit urinaire.....	1.320	1.400
Urée par litre d'urine.....	18.50	16.10
Débit uréique de l'urine.....	24.42	22.54
Urée du serum.....	0.32	0.32
Azote uréique de l'urine.....	8.63	7.50
Azote uréique du serum.....	0.149	0.125
Azote total de l'urine (non proteique)	11.50	10.20
Azote total non proteique de serum.	0.28	0.27
Azote résiduel du serum.....	0.131	0.145
Azote résiduel de l'urine.....	2.93	2.70
Constante uréo-secrétoire d'Ambard	0.069	0.076

Sujets à constante d'Ambard anormale

3^e Observation. — Nous avons agi ici sur un sujet paraissant normal : cependant il est souvent pris de légers étourdissements, provoquant parfois surtout la nuit des syncopes de brève durée ; la pression artérielle prise au Pachon donne 16/10 ; la figure du sujet souvent congestionné indique une hypertension très nette.

Volume d'urine en 1 heure.....	0.062
Débit urinaire.....	1.488
Urée par litre d'urine.....	19.549
Débit uréique de l'urine.....	28.91
Urée du sérum.....	0.50
Azote uréique de l'urine.....	9.10
Azote uréique du sérum.....	0.25
Azote total non protéique de l'urine	10.11
Azote total non protéique du sérum	0.32
Azote résiduel du sérum.....	0.07
Azote résiduel de l'urine.....	1.01
Constante uréo-secrétoire d'Ambard	0.084

4^e Observation. — Expérience faite sur un sujet d'aspect normal ; prostatique avéré, âgé de 56 ans, n'ayant aucune trace d'albumine dans les urines. Le sujet se plaint parfois de douleurs lombaires.

Volume d'urine en 1 heure.....	0.100
Débit urinaire.....	2.400
Urée par litre d'urine.....	16.
Débit uréique de l'urine.....	28.40
Urée du sérum.....	0.39
Azote uréique de l'urine.....	7.46
Azote uréique du sérum.....	0.27
Azote total non protéique de l'urine.	7.70
Azote total non protéique du sérum.	0.324
Azote résiduel du sérum.....	0.054
Azote résiduel de l'urine.....	0.24
Constante uréo-secrétoire d'Ambard	0.106

5° *Observation.* — Expérience faite sur un sujet de forte corpulence ne présentant aucune albuminurie; la quantité d'urée contenue dans le sérum est cependant assez forte pour présager une azotémie.

Volume d'urine en 1 heure.....	0.100
Débit urinaire.....	2.400
Urée par litre d'urine.....	17.81
Débit uréique de l'urine.....	42.74
Urée du sérum.....	0.77
Azote uréique de l'urine.....	8.31
Azote uréique du sérum.....	0.33
Azote total non protéique de l'urine .	8.38
Azote total non-protéique du sérum.	0.37
Azote résiduel du sérum.....	0.02
Azote résiduel de l'urine.....	0.07
Constante uréo-secrétoire d'Ambard	0.128

6° *Observation.* — (Nous devons à l'amabilité du Médecin-Major Sauvez, actuellement Médecin-Major au 13^e Régiment de Chasseurs à cheval, en garnison à Chambéry, le diagnostic et les observations qui suivent au sujet de cette étude. Nous lui en adressons ici nos plus sincères remerciements).

Le malade rentre à l'hôpital pour une albuminurie très marquée. Son père est mort à l'âge de 40 ans d'une affection inconnue, sa mère est en bonne santé, il a une sœur atteinte du mal de Pott, lui-même a présenté dans son enfance des poussées d'adénite-cervicale dont on retrouve les cicatrices. Pas d'autres maladies.

En Janvier 1924, à l'occasion d'une œdème bimalléolaire, le malade consulte et on lui trouve de l'albumine. Après 15 jours de régime lacté, l'enflure disparaît et le malade n'éprouve plus aucun trouble, lorsque le 12 Octobre, à l'occasion d'une visite d'aptitude, on retrouve des traces d'albumine notables dans les urines ; le malade est envoyé à l'hôpital mis au régime lacté et après 12 jours de ce régime, on fait les constatations suivantes :

Volume d'urine en 1 h.....	0.087
Débit urinaire.....	2.088
Albumine par litre.....	0.10
Urée par litre d'urine.....	10.79
Débit uréique de l'urine.....	21.58
Urée du sérum.....	0.38
Azote uréique de l'urine.....	5.03
Azote uréique du sérum.....	0.177
Azote total non protéique de l'urine.	9.000
Azote total non protéique du sérum.	0.299
Azote résiduel du sérum.....	0.122
Azote résiduel de l'urine.....	3.97
Constante uréo-secrétoire d'Ambard.	0.105

Les œdèmes maléolaires ont disparu, le malade se plaint encore de quelques troubles subjectifs, tels que céphalée fréquente, palpitations.

Au cœur on note une forte impulsion du premier bruit, sans souffle, ni galop, le pouls est tendu, la tension artérielle de 18/10 (Pachon). montre un certain degré d'hypertension.

Au poumon, pas de congestion des bases, le foie ni la rate ne sont perçus, le malade ne présente aucun trouble digestif ni nerveux.

CONCLUSION. — En résumé nous sommes en présence d'un malade possédant les 4 syndromes de la néphrite chronique, comme le prouve l'examen clinique et les différentes analyses de laboratoire.

a) syndrome urinaire caractérisé par une albuminurie,

b) syndrome de rétention chlorurée, le malade ayant eu des œdèmes regressés par le régime,

c) syndrome de rétention azotée (analyse du sérum). Le malade quoique soumis à un régime exclusivement lacté possède un azote total sensiblement voisin de la normale,

d) syndrome hypertensif : tension artérielle : 18/10.

Pour avoir une expérience plus concluante, il aurait fallu remettre le malade au régime normal, pour noter comparativement au régime lacté les valeurs des azotes résiduels de l'urine et du sérum, mais la gravité de la maladie ne nous a pas permis d'agir ainsi.

Pour nous résumer, en donnant uniquement les valeurs respectives de l'azote total, uréique et résiduel de l'urine et du sérum, nous aurons le tableau suivant :

	K. Ambard	URINE			SERUM		
		Az total	Az uréique	Az résiduel	N total	N uréique	N résiduel
Normale	0,069	11,56	8,63	2,93	0,28	0,149	0,131
	0,076	10,20	7,50	2,70	0,27	0,125	0,143
Anormale	0,084	10,11	9,10	1,01	0,32	0,25	0,07
	0,105	9	5,03	3,97	0,299	0,177	0,122
	0,106	7,70	7,46	0,24	0,324	0,27	0,054
	0,128	8,38	8,31	0,07	0,37	0,35	0,02

2^e Série.

7^e EXPÉRIENCE. — Etude faite sur un sujet à constante d'Ambard normale.

Volume de l'urine en 1 heure....	0.070
Débit urinaire.....	1.680
Urée par litre d'urine.....	18.50
Débit uréique de l'urine.....	31
Urée du sérum.....	0.38
Azote uréique de l'urine.....	8.63
Azote uréique du sérum.....	0.17
Azote total non protéique de l'urine.	9.50
Azote total non protéique du sérum.	0.27
Azote résiduel du sérum.....	0.10
Azote résiduel de l'urine.....	0.87
Constante uréo-sécrétoire d'Ambard	0.073

8^e EXPÉRIENCE. — Sujet à constante d'Ambard anormale. Le diagnostic médical qui nous a été donné classe le sujet dans le rang des azotémies sans albumine.

Volume d'urine écoulee en 1 heure.	0.120
Débit urinaire.....	2.880
Urée par litre d'urine.....	10.50
Débit uréique de l'urine.....	30.24
Urée du sérum.....	0.48
Azote uréique de l'urine.....	4.89
Azote uréique du sérum.....	0.22
Azote total non protéique de l'urine	5.25
Azote total non protéique du sérum.	0.26
Azote résiduel du sérum.....	0.04
Azote résiduel de l'urine.....	0.56
Constante ureo-secrétoire d'Ambard	0.109

9^e EXPÉRIENCE. — Sujet à constante d'Ambard anormale. Le diagnostic médical classe le sujet dans le cas des néphrites albuminuriques.

Volume d'urine écoulee en 1 heure.	0.060
Débit urinaire.....	1.440
Albumine rapportée au débit urinaire	0.35
Urée par litre d'urine.....	13.50
Débit uréique de l'urine.....	19.44
Urée du sérum.....	0.51
Azote uréique de l'urine.....	6.29
Azote uréique du sérum.....	0.23
Azote total non protéique de l'urine	7.85
Azote total non protéique du sérum	0.32

Azote résiduel de l'urine.....	0.56
Azote résiduel du sérum.....	0.09
Constante uréo-sécrétoire.....	0.135

Ces résultats groupés en tableau comparative-
ment à ceux de la 1^{re} série nous donnent donc :

	K Ambard	URINE			SERUM		
		N. Total	N. Uréique	N. Résiduel	N. Total	N. Uréique	N. Résiduel
Anormale	0,073	9,50	8,63	0,87	0,27	0,17	0,10
	0,109	5,25	4,89	0,36	0,26	0,22	0,04
	0,135	7,85	6,29	0,56	0,32	0,23	0,09

3^e SÉRIE.

Sujet à constante d'Ambard normale.

10^e EXPÉRIENCE.

Volume d'urine écoulée en 1 heure	0.055
Débit urinaire.....	1.520
Urée par litre d'urine.....	19.42
Débit uréique de l'urine.....	25.63
Urée du sérum.....	0.29
Azote uréique de l'urine.....	9.05
Azote uréique du sérum.....	0.135
Azote total non protéique de l'urine	14.91
Azote total non protéique du sérum	0.28
Azote résiduel de l'urine.....	5.86
Azote résiduel du sérum.....	0.145
Constante uréo-sécrétoire.....	0.061

Sujets à constante d'Ambard-anormale.

11^e EXPÉRIENCE. — Le sujet âgé de 66 ans est atteint d'hypertrophie de la prostate. L'urine est fortement purulente, et l'on est obligé de la recueillir par sondage.

Volume en 1 heure.....	0.038
Débit urinaire.....	0.912
Urée par litre d'urine.....	17.95
Débit uréique de l'urine.....	16.37
Urée du sérum.....	0.63
Azote uréique de l'urine.....	8.39
Azote uréique du sérum.....	0.28
Azote total non protéique de l'urine	14.56
Azote total non protéique du sérum	0.49
Azote résiduel de l'urine.....	6.17
Azote résiduel du sérum.....	0.21
Constante uréo-secrétoire.....	0.163

12^e EXPÉRIENCE. — Sujet âgé de 68 ans, ayant au Pachon une tension artérielle de 20/11 ; gros cœur avec arithmie, signes de Brightisme ; présence d'albumine 0 gr. 60 ‰.

Volume en 1 heure.....	0.050
Débit urinaire.....	1.200
Urée par litre d'urine.....	10.31
Débit uréique de l'urine.....	12.36
Urée du sérum.....	0.75
Azote uréique de l'urine.....	4.80

Azote uréique du sérum.....	0.34
Azote total non protéique de l'urine	10.64
Azote total non protéique du sérum	0.50
Azote résiduel de l'urine.....	5.84
Azote résiduel du sérum.....	0.16
Constante uréo-secrétoire.....	0.28

13^e EXPÉRIENCE. — Hypertension modérée,
fort œdème des membres inférieurs Céphalée,
vertiges; présence d'albumine 3 gr. ‰.

Volume d'urine en 1 heure.....	0.025
Débit urinaire.....	0.600
Urée par litre d'urine.....	13.04
Débit uréique de l'urine.....	7.82
Urée du sérum.....	0.80
Azote uréique de l'urine.....	6.18
Azote uréique du sérum.....	0.37
Azote total non protéique de l'urine	7.60
Azote total non protéique du sérum	0.462
Azote résiduel de l'urine.....	1.42
Azote résiduel du sérum.....	0.092
Constante uréo-secrétoire.....	0.337

Les résultats de la 3^e série groupés dans le même ordre que ceux de la 1^{re} et 2^e série nous donnent donc ;

		URINE			SÉRUM		
	K. Ambard	N. Total	N. Uréique	N. Résiduel	N. Total	N. Uréique	N. Résiduel
Normale	0,061	14,91	9,05	5,86	0,28	0,135	0,145
Anormale	0,163	14,56	8,39	6,17	0,49	0,28	0,21
	0,28	10,64	4,80	5,84	0,50	0,34	0,16
	0,337	7,60	6,18	1,42	0,462	0,37	0,092

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Quelles conclusions devons-nous tirer de tout cela ? Existe-t-il une relation étroite entre le N résiduel de l'urine et le N résiduel du sérum ? Peut-on d'une augmentation existant dans l'Azote résiduel du sérum déduire une azotémie évoluant vers une issue fatale ? L'affirmer serait téméraire surtout à la suite d'un travail aussi peu important que le notre.

Citons à ce sujet pour terminer les opinions de Chabanier et Galhardo et celles de Carnot, Gérard et Rathéry.

« Nous ne serions pas éloignés de dire, disent
 « les deux premiers, que chez les brightiques
 « azotémiques, la cause immédiate de la mort
 « est l'excès même de l'azote non uréique du sang.
 « La gravité du syndrome azotémique et la gra-
 « vité du pronostic sont plus directement en rap-

« port avec l'azote non uréique qu'avec l'urée ; la
« gravité des symptômes liés à l'excès d'azote non
« uréique et la léthalité coïncident constamment
« avec un fort excès de cet azote ».

« Une grande réserve nous paraît nécessaire,
« disent les seconds, quant à la valeur pronos-
« tique exacte et à la signification toxique de l'azote
« non uréique. On peut admettre qu'un chiffre élevé
« conditionne ordinairement un pronostic grave
« à brève échéance. Par contre, on rencontre
« parfois chez des urémiques très graves, même
« peu de temps avant la mort, des chiffres d'azote
« résiduel bas ; un chiffre d'azote résiduel ne sau-
« rait donc entraîner à lui seul un pronostic
« favorable. »

En résumé, sur ce sujet comme sur tant d'autres,
la variabilité des résultats ne permet pas d'interpré-
tation univoque ; nous n'avons fait qu'apporter à
cette étude notre modeste contribution.



CONCLUSIONS

Pour apporter une contribution aux constatations expérimentales faites par plusieurs analystes tendant à mettre en évidence l'intérêt que pourrait présenter la recherche de la rétention des corps azotés non protéiques, différents de l'urée, à côté de celle de cette substance, nous avons chez un certain nombre de sujets, dont l'état de l'élimination rénale pour l'urée, était précisé par la détermination du taux de la constante uréo-sécrétoire, dosé simultanément l'azote résiduel du sérum et de l'urine.

Nos résultats sont groupés en 3 séries pour tenir compte de l'influence sur la valeur du chiffre d'azote résiduel du sérum de plusieurs facteurs, que nous avons fait varier, relatifs à la méthode (agent désalbuminant en particulier) et sur le rôle desquels plusieurs chimistes ont avant nous attiré l'attention.

Constante Ambard	N TOTAL		N URÉIQUE		N RÉSIDUEL		
	URINE	SÉRUM	URINE	SÉRUM	URINE	SÉRUM	
0,069	11,56	0,28	8,63	0,149	2,93	0,131	1 ^{re} SERIE
0,076	10,20	0,27	7,50	0,125	2,70	0,145	
0,084	10,11	0,32	9,10	0,25	1,01	0,07	
0,105	9	0,299	5,03	0,177	3,97	0,122	
0,106	7,70	0,324	7,46	0,27	0,24	0,054	
0,128	8,38	0,37	8,31	0,35	0,07	0,02	
0,073	9,50	0,27	8,63	0,17	0,87	0,10	2 ^{me} SERIE
0,109	5,25	0,26	4,89	0,22	0,36	0,04	
0,135	7,85	0,32	6,29	0,23	0,56	0,09	
0,061	14,91	0,28	9,05	0,135	5,86	0,145	3 ^{me} SERIE
0,163	14,56	0,49	8,39	0,28	6,17	0,21	
0,28	10,64	0,50	4,80	0,34	5,84	0,16	
0,337	7,60	0,462	6,18	0,37	1,42	0,092	

Ces résultats analytiques, bien qu'en petit nombre pour chaque série, semblent indiquer que la rétention de l'urée ne s'accompagne pas nécessairement de celle de N résiduel. En effet, dans 6 sur 9 de nos cas à constante uréo-secrétoire AUGMENTÉE, le taux de N résiduel était INFÉRIEUR, tant pour le sérum que pour l'urine à

celui des sujets à constante normale ; une élévation de N résiduel pour l'urine du reste aussi bien que pour le sérum, accompagnant celle de la constante uréo-secrétoire n'a été constaté que dans 1 cas sur 9.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
LE DOYEN, L. HUGOUNENQ.
JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
LYON, le 27 mai 1925.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. CAVALIER,

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- R. CLOIGNE. — Analyse de chimie biologique.
- GRIGAUT. — Sur le dosage de l'acide urique dans le sang. -- Bul. Soc. biologique 1922, page 18.
— Défecation par l'acide métaphosphorique.
- GRIGAUT et ZIZINE. — Etude de la désalbumination par l'acide métaphosphorique ; application à l'analyse du sang et des liquides pathologiques. Idem 1922, page 388.
- CRISTOL. — Le dosage de l'azote total non protéique du sérum. Etude comparée de la désalbumination trichloracétique et métaphosphorique. Id. Tome 4, n° 5.
- CRISTOL et NICOLITCH. — Influence de la désalbumination sur les résultats du dosage de l'azote total non protéique du sérum. Bull. Soc. biologique 1922.
- DCT. BOUKOVALA. — Contribution à l'étude physiopathologique de la Créatininémie. Thèse de Doctorat en Médecine Montpellier 1924.
- DCT. WUNSCHENDORFF. — Désalbumination des liquides de l'Organisme et le dosage indirect des protéines. — Thèse de Doctorat en Pharmacie. Alger.
- CH. et GUILHAUMIN. — Remarques sur la défécation du sang. Soc. de Chimie biologique, 10 Décembre 1921.
- DURUPT. — Microméthodes et Sémimicrométhodes.

- HUGOUNEQ. -- Précis de Chimie physiologique et pathologique 1^{re} et 4^e édition.
- H. CHABANIER. — Etude des lois numériques de la sécrétion rénale. Thèse de Doctorat es-sciences. (*Page 94 et suivre*).
- R. AMBARD. — Physiologie normale et pathologique des reins (*Page 43 et suivre*).
- FOSSE. — Sur l'activité chimique du xanthidrol et son application au dosage de l'urée. — Compte-rendu, Soc. biol. 1914, 18 mai.
- GRIMBERT et LAUDAT. — Sur le dosage de l'urée par l'hypobromite Journal pharmacie et Chimie, Juin 1923.
- LEGUEU, AMBARD et CHABANIER. — Etudes de la concentration maxima dans ses rapports avec l'azotémie. — Archives urologiques de la Clinique Necker, Juin 1923.
- CARNOT, GERHARD et RATHERY. — A propos de l'azote résiduel du sang dans les néphrites. Bull. Soc. biolog. Janvier 1921.
- ROBERT WODON. — Sur les valeurs de l'azote résiduel du sang. — Soc. biol. Mars 1922.
- CHABANIER et GASTRO GALHARDO. — Valeur pronostique de l'azote résiduel. — Presse médicale, 18 Septembre 1920.
- MICHAELIS et RONA. — Divers procédés de désalbumination. — Biochem. Zeitt tome V, 1903, page 365.
- Untersuchung uber den Blutzucker. — Biochem Zeitt, tome VII, 1908, page 330.

TABLE DES MATIÈRES

Avant Propos.....	7
Introduction.....	9
Première partie. — La constante d'Ambard. Sa découverte, ses lois, sa famille.....	13
Deuxième partie. — Exposé général des techniques.....	19
Troisième partie. — Exposé des résultats obtenus.....	25
Conclusions.....	39
Index bibliographique.....	43
Table des matières.....	45



